

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/070753 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07K 5/065,  
A61K 38/05, 9/12, C07D 401/14, 401/239, 401/213,  
401/211, A61K 31/517, A61P 25/06

& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01482

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Februar 2003 (14.02.2003)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TRUNK, Michael  
[DE/DE]; Selztalstrasse 44, 55218 Ingelheim am Rhein  
(DE). WEILER, Claudius [DE/DE]; An der Selzer Mühle  
28, 55218 Ingelheim-Grosswinterheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 06 770.8 19. Februar 2002 (19.02.2002) DE

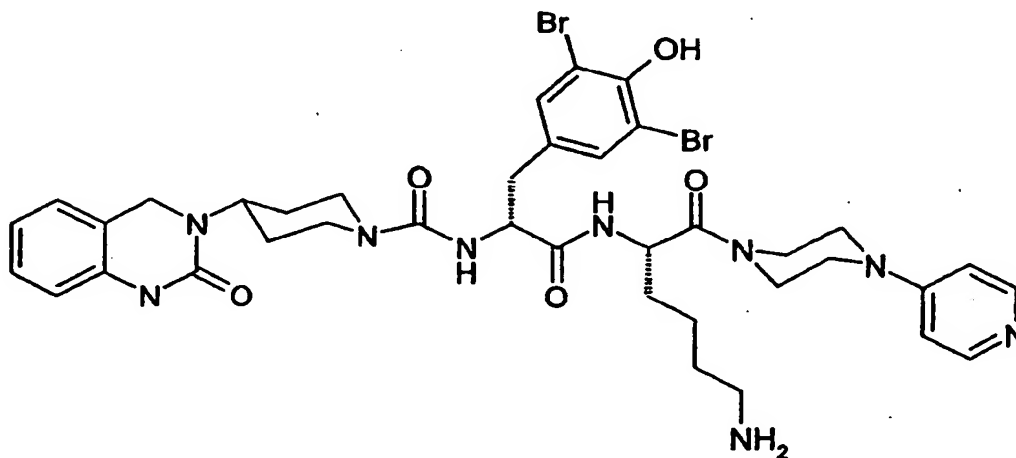
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A POWDER INHALANT CONTAINING A SALT OF THE CGRP ANTAGONIST  
BIBN4096

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PULVERINHALATIVUMS ENTHALTEND EIN SALZ DES  
CGRP-ANTAGONISTEN BIBN4096



(57) Abstract: The invention relates to salts of the active substance 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] of formula (I). The invention also relates to the production of these salts, a method for producing a powder inhalant containing a salt of the active substance BIBN4096, and to the powder inhalants themselves that can be obtained by using said method.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Salze der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] der Formel (I), deren Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums enthaltend ein Salz des Wirkstoffs BIBN4096 sowie die mittels des Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.

WO 03/070753 A1



SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

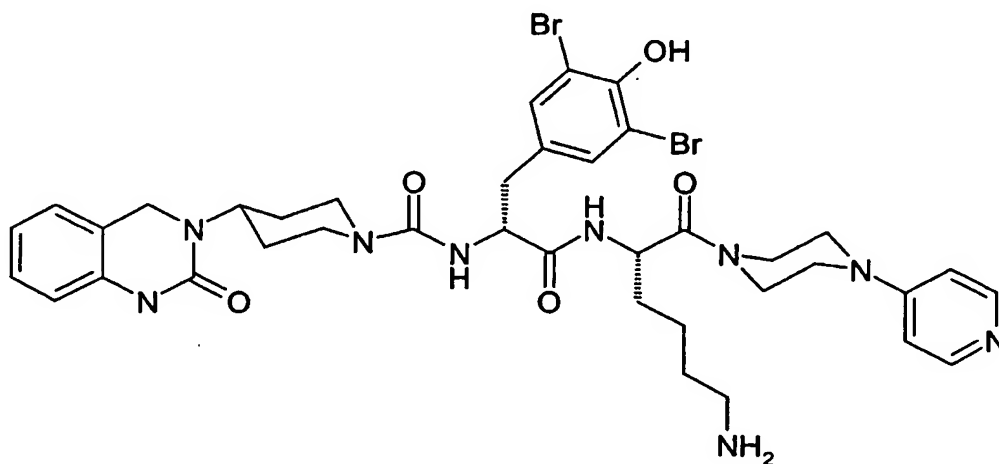
**Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums enthaltend  
ein Salz des CGRP-Antagonisten BIBN4096**

---

Die Erfindung betrifft Salze der Substanz 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-  
5 oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin  
[BIBN4096] der Formel I, die unter Normalbedingungen (T < 50°C, relative Feuchte  
< 75%) in ihrem amorphen Zustand stabil vorliegen, Verfahren zu deren Herstellung,  
die Verwendung dieser Salze zur Herstellung eines Arzneimittels der Applikations-  
form Pulverinhalativum, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit CGRP-  
10 antagonistischen Eigenschaften, sowie ein Verfahren, mit Hilfe dessen in einem  
einzigem Schritt die thermodynamisch stabilen bzw. stabilisierten Salze des  
Wirkstoffs im amorphen Zustand zu Mikropartikeln verarbeitet werden können.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren fallen die Salze in Form von sphärisch  
nanostrukturierten Mikropartikeln an, die zur Herstellung von Pulverinhalativa  
15 geeignet sind, bei denen keine weiteren Hilfsstoffe oder Zuschlagsstoffe (Träger-  
materialien) benötigt werden, um ein technisch handhabbares Pulver, das sich direkt  
weiterverarbeiten lässt und das ausgezeichnete Eigenschaften hinsichtlich der  
Dispergierbarkeit aufweist und bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften  
ausreichend gut verarbeitbar ist, zu erhalten. Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind  
20 die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.

Formel I:



## Stand der Technik

- 5 BIBN4096 stellt einen hochwirksamen CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Migräne dar, dessen Applikation mittels klassischer Darreichungsformen nicht auf oralem Wege möglich ist, da die Substanz sowohl als Wirkstoffbase als auch in Form ihrer Salze oral nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist.

- 10 Bei der Applikationsform Pulverinhalativa werden Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, mittels Pulverinhalatoren in die Lunge ausgebracht. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter pulverförmiger Inhalationsaerosole, die beispielsweise ein HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten, erfolgen.

- 15 Dabei werden die Mikropartikel des reinen Wirkstoffes durch die Atemwege auf der Lungenoberfläche z.B. in den Alveolen mittels des Inhalationsvorganges appliziert. Diese Partikel sedimentieren auf der Oberfläche und können erst nach dem Lösevorgang durch aktive und passive Transportvorgänge im Körper aufgenommen werden.

- 20 Bekannt in der Literatur sind Inhalationssysteme, in denen der Wirkstoff entweder als mikronisierte Suspension in einem passenden Lösungsmittelsystem als Träger vorliegt oder in Form eines trockenen Pulvers.

- Üblicherweise werden Pulverinhalativa z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation auf Basis der allgemeinen Lehre, wie sie in DE-A-179 22 07 beschrieben ist, unter 25 Verwendung der chemisch stabilsten Form des Wirkstoffs hergestellt. Dabei werden pharmazeutische Präparate, hergestellt durch Mischen eines fein zerteilten Medikaments mit einem größeren Trägermedium, in einem Luftstrom durch ein sogenanntes "Staubfließverfahren" unter Ausnutzung der Saugfunktion des Inhalators als Hauptenergiequelle dispergiert.

30

Ein kritischer Faktor bei solchen Mehrstoffsystemen ist eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung. Weiterhin ist eine zusätzliche Belastung der Lunge durch den Trägerstoff gegeben sowie das Auftreten von unerwünschten Wechselwirkungen, was zu Kompatibilitätsproblemen führen kann.

Ein bedeutender Aspekt bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes ist, dass nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe in das Zielorgan Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Submikronbereich. Solche Partikel werden üblicherweise durch  
5 Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt. Daraus ergibt sich oftmals, dass solche Partikel durch diesen mechanischen Schritt hinsichtlich ihrer Kristalleigenschaften komplex zusammengesetzt sein können. Ebenso bedingt die geometrische Form der Partikel des Ausgangsmaterials die morphologischen Eigenschaften des Mikronisats.

- 10 Neben dem Strahlmahlverfahren, wobei dem Luftstrahlmahlverfahren besondere Bedeutung zukommt, ist es auch möglich, ein geeignetes Mikronisat über Alternativverfahren herzustellen. Geeignete Mikronisierverfahren zur Herstellung von Mikropartikeln im Submikronbereich sind z.B. das Fällungsverfahren einschließlich  
15 der Verfahren, bei denen der Wirkstoff durch Einengen des Lösungsmittels über die maximale Löslichkeit hinaus als nicht-kristalliner Feststoff (amorph) abgeschieden werden kann, die Fällung mittels superkritischer Gase, wie z.B. das RESS- oder das PGSS-Verfahren (J. Jung, M. Perrut: *Particle Design Using Supercritical Fluids*, J. Supercrit. Fluids 20 (2001), 179-219), das GASR-Verfahren (M.P. Gallager et al.: *Gas Antisolvent Recrystallization*, Am. Chem. Soc. (1989)), das PCA-Verfahren (D.J.  
20 Dixon, K.P. Johnston: *Polymeric Materials Formed by Precipitation with compressed Fluid Antisolvent*, AIChE Journal (1993, Vol. 39(1), 127), die Gefriertrocknung, die Sprühtrocknung oder eine Kombination aus mehreren der vorstehend genannten Verfahren.
- 25 Literaturbekannt ist, dass mittels Sprühtrocknung lungengängige Partikel mit einer Größe zwischen 0.5  $\mu\text{m}$  und 10  $\mu\text{m}$ , bevorzugt zwischen 0.5  $\mu\text{m}$  und 6  $\mu\text{m}$ , hergestellt werden können. Üblicherweise werden aus solchen Sprühtrocknungspartikeln in Anlehnung an oben zitiertes Verfahren (DE-A-179 22 07) technisch handhabbare Formulierungen hergestellt, die eine ausreichende Dispergierbarkeit bei der  
30 medizinischen Anwendung (Inhalation) aufweisen [Y.-F. Maa, P.-A. Nguyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeny, S.J. Shire, C.C. Hsu, *Pharmaceutical Research*, 15, No. 5 (1998), 768-775; M.T. Vidgrén, P.A. Vidgrén, T.P. Paronen, *Int. J. Pharmaceutics*, 35 (1987), 139-144; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y. Ip, J.M. Cribbs, *Pharmaceutical Research*, 11, No. 8 (1994), 1101-1109].

Neben diesen Beispielen gibt es weitere, vor allem von pharmazeutischen Unternehmen vorgestellte Herstelltechniken auf Basis von Sprühtrocknungsverfahren, die spezielle Formulierungen für Pulverinhalativa beschreiben.

5 Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität sowie technischen Eigenschaften verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

### 10 Problemstellung

Die komplexe Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand primär in der Bereitstellung einer bioverfügbaren Formulierung für die Salze des hochwirksamen  
15 CGRP-Antagonisten BIBN4096. Die erfindungsgemäße Formulierung sollte zur Behandlung der akuten, bei Migräne sehr plötzlich eintretenden Schmerzzustände einen schnellen Wirkungseintritt zeigen. Das bedeutet, dass eine rasche Aufnahme des Wirkstoffs und ein schneller Anstieg des Plasmaspiegels gewährleistet sein müssen.

20 Daher bestand die Aufgabe weiterhin in der Bereitstellung neuartiger, ausreichend stabiler Salze von BIBN4096, die in besonderer Art und Weise zur Herstellung von Pulverinhalativa geeignet sind, welche ohne Zusätze von Trägermaterialien -zur Vermeidung der daraus resultierenden Probleme bei der Verabreichung als  
25 Mehrstoffgemisch- direkt einsetzbar sind. Die einzelnen sphärisch nanostrukturierten Mikropartikel des Pulvers sollten daher sowohl von ihrer Partikelgröße (Aerodynamik) als auch bezüglich ihrer Dispergierbarkeit geeignet sein, inhalativ dargereicht zu werden. Ferner sollte die Formulierung in möglichst wenigen Arbeitsschritten zugänglich und das Pulver technisch bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften  
30 ausreichend gut verarbeitbar sein.

## Beschreibung der Erfindung

Ein schneller Wirkungseintritt zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen sowie ein hoher Plasmaspiegel der Salze des Wirkstoffs BIBN4096 innerhalb kürzester Zeit lässt sich neben der intravenösen Gabe am besten über die Lunge als Aufnahmeorgan realisieren.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschend gefunden, dass die Salze von BIBN4096 durch eine inhalative Darreichung in ausreichendem Maße bioverfügbar gemacht werden können. Es hat sich herausgestellt, dass bei inhalativer Gabe des Wirkstoffs in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel eine Bioverfügbarkeit von ca. 60% bezogen auf den Feinanteil der Formulierung (entspricht FPD bestimmt nach USP 24 Suppl. 2000) erreicht werden kann.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel (I).

Ein bevorzugter erster Gegenstand sind diejenigen Säureadditionssalze, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -p-Toluolsulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat und -Hydroxysuccinat, wobei das 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, das -Sulfat und das -Hydrobromid besonders bevorzugt und das 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid ganz besonders bevorzugt sind.

Die vorstehend genannten Salze liegen unter Normalbedingungen ( $T < 50^{\circ}\text{C}$ , relative Feuchte  $< 75\%$ ) in einem stabilen, amorphen Zustand vor.

Sie können analog literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise lassen sich die Salze durch Lösen der Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel wie Wasser oder einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, Zugabe der entsprechenden Säure im Überschuss, bevorzugt durch Zugabe von 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der entsprechenden Säure, und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels z.B. unter vermindertem Druck mittels eines Rotationsverdampfers, durch Gefriertrocknung, durch Sprühtrocknung oder vergleichbaren Verfahren, bei denen der Lösung das Lösungsmittel entzogen wird, darstellen. Weitere Verfahren sind diejenigen, bei denen die Substanz über eine Anreicherung im Lösungsmittel, wobei eine Übersättigung erreicht wird, als Feststoff gewonnen werden kann.

Ein zweiter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend erwähnten Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser und einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, gelöst wird,

(b) die so hergestellte Lösung mit einem Überschuss der Säure, bevorzugt mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der Säure, versetzt wird und

(c) das Lösungsmittel entfernt wird.

Bei dem vorstehend genannten Verfahren wird das Lösungsmittel bevorzugt mittels Sprühtrocknung entfernt.

Weiterhin wurde gefunden, dass sich die Salze des Wirkstoffs BIBN4096 durch ein ausgezeichnetes Lösungsverhalten von  $>> 1 \text{ mg/ml}$  in Wasser bei einem pH-Wert von 7 auszeichnen. Sie zeichnen sich ebenfalls durch spezielle physikalische und physikochemische Eigenschaften aus, die zu einer verbesserten pharmakolo-



gischen/pharmakokinetischen Wirkung bei inhalativer Anwendung der Substanz führen.

Dabei liegen die Vorteile in besonderen pharmakologischen/pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmter Salzformen der Wirksubstanz begründet, was dazu führt, dass einhergehend mit der sehr guten Löslichkeit eine umfangreiche und/oder sehr schnelle Verfügbarkeit gegeben ist. Die Verfügbarkeit der Substanz -sowohl quantitativ, bezogen auf die verabreichte Wirkstoffmenge, als auch bezogen auf einen möglichst schnell zu erreichenden hohen Plasmaspiegel- wird neben den biochemischen Eigenschaften der Substanz auch durch physikochemische Eigenschaften bedingt. Sofern ein Feststoff -wie im Falle eines Pulverinhalativums- verabreicht wird, sind im speziellen hierbei die Parameter absolute Löslichkeit im Umgebungsmedium als auch Lösungsgeschwindigkeit im Umgebungsmedium als Funktion der lokalen Konzentration des Wirkstoffes und der Zeit zu berücksichtigen. Während hingegen z.B. für orale Darreichungen, bei denen sich der Wirkstoff bedingt durch die Formulierung möglichst schnell im Umgebungsmedium verteilt, die oben genannten Parameter aufgrund der geringen lokalen Konzentration des Wirkstoffes gegebenenfalls eine untergeordnete Rolle spielen können und somit diese Parameter nicht bzw. nur bedingt durch die Salzform gesteuert werden, sondern üblicherweise mittels spezieller Formulierungen beeinflusst werden, sind diese physikalisch-chemischen Eigenschaften für Pulverinhalativa von großer Bedeutung.

Durch weitere technische Bearbeitung können aus den vorstehend genannten Salzen neuartige, stabile Formulierungen für Pulverinhalativa unter Verzicht eines Trägermaterials hergestellt werden. Prinzipiell können diese Salze durch geeignete Mikronisierverfahren in eine Partikelgröße  $< 10 \mu\text{m}$  überführt werden, die dann beispielsweise durch Zumischung von Hilfsstoffen in die geeignete Form (Pulvermischung) gebracht werden, so dass dadurch die technischen Eigenschaften wie Verarbeitbarkeit und Stabilität des Produktes gewährleistet wird. Diese Pulvermischungen können prinzipiell in vordosierten Systemen (z.B. Inhaletten) oder auch in geeigneten Mehrdosissystemen ihre Anwendung finden.

Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines der vorstehend genannten Säureadditionssalze zur Herstellung des erfindungsgemäßen Pulverinhalativums zur Behandlung von Migräne.

5 Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass die Salze von BIBN4096 durch ein Sprühtrocknungsverfahren überraschenderweise morphologisch so verändert werden können, dass ein derart hergestelltes Pulver ohne weitere Schritte, vor allem ohne die Notwendigkeit des Mischens mit einem gröberen Trägermaterial, direkt in ein Primärpackmittel abgefüllt werden kann und aus diesem heraus mittels eines  
10 Pulverinhalationsdevices zur Inhalation ausgebracht werden kann.

Dabei kann das Herstellverfahren so gesteuert werden, dass die Partikel in geeigneter Korngröße vorliegen, üblicherweise zwischen 0.1 und 10 µm und diese Partikel solche Oberflächeneigenschaften besitzen, dass diese leicht verwirbelbar/dispergierbar sind.

15

Es wurde ferner gefunden, dass die Partikelmorphologie einschließlich der Partikelgröße maßgeblich durch die Wahl der Prozessparameter und Herstellparameter gezielt gesteuert werden kann. Dabei ist es überraschend, dass Pulver dieser Substanz, die mittels "klassischem" Strahlmahlverfahren mikronisiert wurden  
20 und in einem vergleichbaren Korngrößenspektrum vorliegen, sich jedoch morphologisch von Partikeln, die gemäß dieser Erfindung hergestellt wurden, bezüglich ihrer Oberflächeneigenschaften/Partikel-Partikel-Wechselwirkungen grundsätzlich unterscheiden. Dies zeigt sich daran, dass sich der Qualitätsparameter "Fine Particle Fraction of Delivered Dose" (z.B. nach Methode zur Bestimmung der  
25 "Aerodynamic Particle Size Distribution" - USP 24 oder Pharm. Eur. Suppl. 2000) um den Faktor 10 und mehr verbessert. Da gleichzeitig auf ein Trägermaterial in der Formulierung verzichtet werden kann, verbessert sich bei vorgegebener applizierbarer Pulvergesamtmenge die tatsächlich dem Patienten verfügbare absolute Wirkstoffdosis um einen noch bedeutend höheren Faktor.

30

Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in geeigneter Weise gelöst, versprüht und in einem Sprühturm getrocknet wird. Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen

Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Massenkraftabscheiders (z.B. Zyklon) und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt. Die so hergestellten Mikropartikel zeichnen sich dabei durch spezielle Werte hinsichtlich

5 Partikelgröße, spezifischer Oberfläche und Morphologie aus.

Als geeignete Lösungsmittel haben sich Wasser oder ein wässriges Puffersystem vom pH-Wert zwischen 6 und 8 herausgestellt. Dabei wird der als freie Base vorliegende Wirkstoff erfindungsgemäß in einer wässrigen Lösung, die entsprechend

10 der zu lösenden Wirkstoffmenge mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten einer Säure versetzt wird, in Form des entsprechenden Salzes in Lösung gebracht. Als Säuren werden dabei erfindungsgemäß bevorzugt anorganische Säuren, wie beispielsweise die Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Kohlensäure, Methansulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure, Fruchtsäuren, wie

15 beispielsweise die Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure oder Gluconsäure, Carbonsäuren, wie beispielsweise die Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Hexansäure, sowie weitere organische Säuren, wie beispielsweise die Oxalsäure, Fumarsäure, Mandelsäure oder Maleinsäure verwendet, wobei die Verwendung von Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefel-

20 säure und insbesondere die Verwendung von Salzsäure von besonderer Bedeutung ist.

Die Einstellung der Wirkstoffkonzentration dient primär dazu, den Prozess wirtschaftlich zu gestalten. Dabei sind jedoch der einzustellenden Wirkstoffkonzentration Grenzen gesetzt, die dadurch vorgegeben werden, dass die Oberflächeneigenschaften und die Morphologie der Partikel durch ein bestimmtes Verhältnis

25 zwischen Tropfengröße und Feststoffkonzentration optimiert werden können. Üblicherweise ist eine Konzentration zwischen 0.5 und 25% Gewichtsprozent, in bevorzugter Art und Weise zwischen 1 und 20 Gewichtsprozent, in sehr bevorzugter

30 Art und Weise zwischen 2 und 10 Gewichtsprozent zu wählen. Die Tropfengröße ist ein entscheidender Parameter zur Erzeugung inhalierbarer Partikel. In Abhängigkeit der verwendeten Düse ist der Sprühgasdurchsatz in Kombination mit dem Lösungsdurchsatz so zu wählen, dass die gewünschte Tropfengröße erzielt wird. Da es eine Vielzahl von Parameter-Kombinationen Düse-Sprühgasdurchsatz-Lösungsdurchsatz

gibt, die zu einer geeigneten Tropfengröße führen, wird eine sinnvolle Spezifizierung des Verfahrens über die Tropfengröße getroffen, welche beim Prozess gewählt werden soll. Diese kann durch den Kennwert  $X_{50}$  (Medianwert = Teilchengröße/Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt bezüglich der Volumenverteilung der einzelnen Teilchen/Tropfen), der im Bereich zwischen 1.5  $\mu\text{m}$  und 30  $\mu\text{m}$ , bevorzugt zwischen 1.5  $\mu\text{m}$  und 20  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt zwischen 1.5  $\mu\text{m}$  und 8  $\mu\text{m}$ , liegen sollte, sowie den Kennwert  $Q_{(5,8)}$  (entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 5.8  $\mu\text{m}$  liegt), der zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100% und besonders bevorzugt zwischen 50% und 100% liegen sollte, charakterisiert werden.

Technisch umgesetzt wird dies, in dem eine entsprechende kommerzielle Düse, z. B. Ein- oder Mehrstoffdüsen, die in Abhängigkeit der Düsenparameter (z. B. Rotationsgeschwindigkeit bei Rotationszerstäubern oder angesetztem Zerstäubungsdruck und des daraus resultierenden Massestroms des Zerstäubungsgases bei Zweistoffdüsen) sowie der Spray-Rate (Volumenstrom "Sprühlösung") diese Charakteristika aufweist, eingesetzt wird. Neben den besonderen Bedingungen, die im eigentlichen Sprühprozess eingehalten werden müssen, um geeignete Tröpfchen für den Trocknungsprozess zu generieren, zeigt sich, dass die Oberflächeneigenschaften der Partikel auch durch die Wahl der Trocknungsparameter positiv/gezielt beeinflusst werden können. Die entscheidenden Kenngrößen, die in den Trocknungsschritt einfließen, sind Eingangs- und Ausgangstemperatur des Trocknungsgases, sowie der Volumenstrom des durchgesetzten Trockengases.

Es ist zu beachten, dass die Tropfen mit geeigneter Tropfengröße so durch die Trocknungskammer geführt werden, dass die Tröpfchen und die getrockneten Partikel nicht oder nur geringfügig in Berührung mit der Wand des Sprühturms kommen. Dies wird durch Düsen mit entsprechendem Sprühkegel, durch einen Sprühturm mit geeignetem Durchmesser und durch die Strömungsbedingungen in der Apparatur erzielt. Die Ausgangstemperatur muss für den Prozess so angepasst werden, dass das Pulver einen ausreichend geringen Restlösemittelgehalt aufweist und somit eine ausreichende chemische und physikalische Stabilität erreicht wird. Diese ist idealerweise gegeben, wenn die Ausgangs-Temperatur im Bereich der Siedetemperatur des Lösungsmittels bzw. gering darüber gehalten wird. Dagegen ist die Einlasstemperatur des Trocknungsgases so zu wählen, dass in Kombination mit

dem Parameter Volumenstrom "Trocknungsgas" sowie Spray-Rate das Trocknen so schonend abläuft, dass Partikel mit geeigneten Oberflächeneigenschaften entstehen.

Ein vierter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung eines  
5 Pulverinhalativums, umfassend die Schritte

(a) Lösen des Wirkstoffs BIBN4096 in Wasser oder einem wäßrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, enthaltend  
10 entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge einen Überschuss, bevorzugt 0.9 bis 1.1 Äquivalente, einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, wobei der Wirkstoff in das entsprechende Salz übergeführt wird,

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert  $X_{50}$  im Bereich von  
15 1.5 bis 30  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1.5 bis 20  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1.5 bis 8  $\mu\text{m}$ , und  $Q_{(5,8)}$  zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 50% und 100%, erzielt wird,

(c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:

• einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100 °C bis 350 °C, bevorzugt zwischen 120 °C und 250 °C und besonders bevorzugt zwischen 130 °C und 200 °C,

• einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40 °C bis 120 °C (vgl. Beispiel),

• einem Volumenstrom des Sprühgases von 1  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$ ,

• einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 1500  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , bevorzugt von 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 150  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , und

(d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trockungsgasstrom auf übliche Weise.

Die erfindungsgemäß dargestellten Partikel weisen eine hohe physikalische Stabilität auf. Insbesondere ermöglichen die Partikeleigenschaften bei der Anwendung als Pulverinhalativum einen hohen Feinanteil bei der Ausbringung, technisch bestimmt z.B. mittels Kaskadenimpaktormessung (Andersenkaskaden-Impaktor, nach USP 24 bzw. Pharm. Eur. Suppl. 2000). Typischerweise ist der Anteil der Partikel nach dieser Methode, die kleiner als 5  $\mu\text{m}$  (aerodynamisch) sind, größer 15%, es werden dabei zum Teil sogar Feinanteile von mehr als 50% erreicht. Neben diesem Key-Parameter für Inhalativa zeichnet sich das Pulver dadurch aus, dass es sich mit gängigen technischen Verfahren weiterverarbeiten lässt. Gekennzeichnet sind so hergestellte Pulver durch die physikochemischen Parameter Partikelgröße, z.B. gemessen mittels Laserbeugung, sowie spezifische Oberfläche, z.B. gemessen mittels Mehrpunkt B.E.T. Messung. Für den Kennwert  $Q_{(5,8)}$  liegt die Partikelgröße so hergestellter Pulver typischerweise zwischen 50% und 100% sowie für den Parameter  $X_{50}$  zwischen 1  $\mu\text{m}$  und 6  $\mu\text{m}$ . Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt sind, weisen dabei typischerweise Werte für die Spezifische Oberfläche zwischen 1  $\text{m}^2/\text{g}$  und 20  $\text{m}^2/\text{g}$ , idealerweise zwischen 1  $\text{m}^2/\text{g}$  und 10  $\text{m}^2/\text{g}$  auf. Geometrisch weisen Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt werden, Partikelformen auf, die je nach Versuchsbedingung zwischen den Extrema "Kugelform", "Kugelform mit Hohlraum, evtl. mit Loch", "Kugelform mit nach innen-geformten Wölbungen", sowie "zusammengefallene Hohlkörper" beschrieben werden können. Rasterelektronenmikroskopisch ist die Oberfläche solcher Partikel weitestgehend glatt bzw. an der Oberfläche (sphärisch) nanostrukturiert.

Ein fünfter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Pulverinhalativum, enthaltend eines der vorstehend erwähnten Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[ $\text{N}^2$ -[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel (I) in Form von Mikropartikeln, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 20 m<sup>2</sup>/g aufweisen, bevorzugt zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 10 m<sup>2</sup>/g,

(b) der Kennwert  $Q_{(5,8)}$  zwischen 50% und 100 % und

5

(c) der Parameter  $X_{50}$  zwischen 1 µm und 6 µm liegt.

Ein sechster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Pulverinhalativum, erhältlich nach einem voranstehend genannten erfindungsgemäßen Verfahren.

## Experimenteller Teil

### 1) Meßverfahren

#### 5 a) Bestimmung der Partikelgröße mittels Laserbeugung (Frauenhoferbeugung):

Meßmethode: Zur Bestimmung der Partikelgröße wird das Pulver mittels Dispergiereinheit einem Laserbeugungs-Spektrometer zugeführt. Unter dem Medianwert  $X_{50}$  versteht man die Teilchengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt. Der  $Q_{(5,8)}$  – Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von  $5.8 \mu\text{m}$  aufweisen.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec

15 Software: WINDOX 4

Dispergiereinheit: RODOS / Dispergierdruck: 3 bar

Brennweite: 100 mm [Meßbereich:  $0.9 \dots 175 \mu\text{m}$ ]

Auswertemodus: HRLD (V 4)

#### 20 b) Bestimmung der Spezifischen Oberfläche:

Meßmethode: Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über den Druckabfall im System bestimmt und die spezifische Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff und der Probeneinwaage berechnet.

Meßgerät Tri Star Multi Point BET, Fa. Micromeritics

Ausheizstation: VacPrep 061, Fa. Micromeritics



Ausheizen: ca. 12 h / 40 °C

Analysenparameter

	Probengefäß:	½ inch; mit "filler rod"
5	Analyseverfahren:	16 Punkt BET Oberflächenbestimmung 0.05 bis 0.20 p/p0
	absolute Druck-Toleranz:	5.0 mm Hg
	relative Druck-Toleranz:	5.0%
	Evakuierungs-Geschwindigkeit:	50.0 mm Hg/Sekunde
10	Evakuierungsschwellenwert:	10.0 mm Hg
	Evakuierungsdauer:	0.1 h
	Leervolumen:	Dewargefäß-Absenkung, t: 0.5 h
	Haltezeit:	20 Sekunden
	Minimale Gleichgewichts-	
15	einstellungsdauer:	600 Sekunden
	Adsorbens:	Stickstoff

c) Bestimmung der Tropfengröße mittels Laserbeugung (nach Mie):

20	Meßgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec
	Software:	WINDOX 4
	Brennweite:	100 mm [Meßbereich: 0.9.....175 µm]
25	Meßmethode:	Die Ermittlung der Tropfengröße erfolgt, indem die Düse aus dem Sprühtrockner herausgenommen wird und der Spray im oberen Drittel des Sprühkegels zentrisch in den Laserstrahl gebracht wird. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur mit Wasser als Referenzmedium unter ansonsten gleichen Bedingungen.

## 2) Beispiele für Sprühparameter

Beispiel 1: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

5

Konzentration Lösung	10 g BIBN4096 in 100 ml einer 0.115 mol / L HCl
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur) $X_{50}$	71%  3.9 µm
Volumenstrom "Sprührate"	9 ml/min
Sprühdruk ( <i>Düsentyp</i> )	4.6 bar Überdruck (N <sub>2</sub> )  (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Volumenstrom "Zerstäubungsdruck" (Düsentyp)	2211 Normliter / h  (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	30 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 2:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	9.1 g/100g
Lösungsmittel:	0.115 mol / L HCl
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	< 10%
$X_{50}$	13 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk ( <i>Düsentyp</i> )	1.0 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) <i>(BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)</i>
Massenstrom Sprühgas <i>Düsentyp</i>	0.72 kg / h <i>(BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)</i>
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	104 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35–36 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 3:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	4.0 g/100g
Lösungsmittel:	0.05 mol / L HCl
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	69%
$X_{50}$	5 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.63 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6.1 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas (Düsentyp)	3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	98-99 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 4:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	10.3 g/100g
Lösungsmittel:	0.13 mol / L HCl
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	69%
$X_{50}$	5 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.63 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6.1–6.2 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	98–101 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 5:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	2 g/100g
Lösungsmittel:	0.012 mol / L Schwefelsäure
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	39%
$X_{50}$	7.0 $\mu$ m
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	3.3–3.5 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	2.1 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	101 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 6:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	5g/100g
Lösungsmittel:	0,02 mol / L Citronensäure
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	55%
$X_{50}$	5.5 $\mu$ m
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	4.4–4.6 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	2.8 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	99 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 7:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	10 g/100g
Lösungsmittel:	0.06 mol / L Weinsäure
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	60%
$X_{50}$	5.3 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	4.7–4.9 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	101 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm



**Beispiel 8:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	20 g/100g
Lösungsmittel:	0.26 mol / L HBr
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	69%
$X_{50}$	5.1 $\mu$ m
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

**Beispiel 9:** Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	5g/100g
Lösungsmittel:	0.06 mol / L Methansulfonsäure
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	69%
$X_{50}$	5.1 $\mu\text{m}$
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

5

**3) Charakterisierung der erhaltenen Feststoffpartikel aus einigen der oben genannten Beispiele:**

**Beispiel 1:**

10

Partikelgröße $X_{50}$	2.5 $\mu\text{m}$
$Q_{(5.8)}$	97%

Beispiel 2:

Partikelgröße	$X_{50}$	5.5 $\mu\text{m}$
	$Q_{(5.8)}$	53.3%
Spezifische Oberfläche	$S_m$	1.9 $\text{m}^2/\text{g}$

Beispiel 3:

5

Partikelgröße	$X_{50}$	2.4 $\mu\text{m}$
	$Q_{(5.8)}$	96.7%
Spezifische Oberfläche	$S_m$	5.0 $\text{m}^2/\text{g}$

Beispiel 4:

Partikelgröße	$X_{50}$	3.0 $\mu\text{m}$
	$Q_{(5.8)}$	90.0%
Spezifische Oberfläche	$S_m$	3.4 $\text{m}^2/\text{g}$

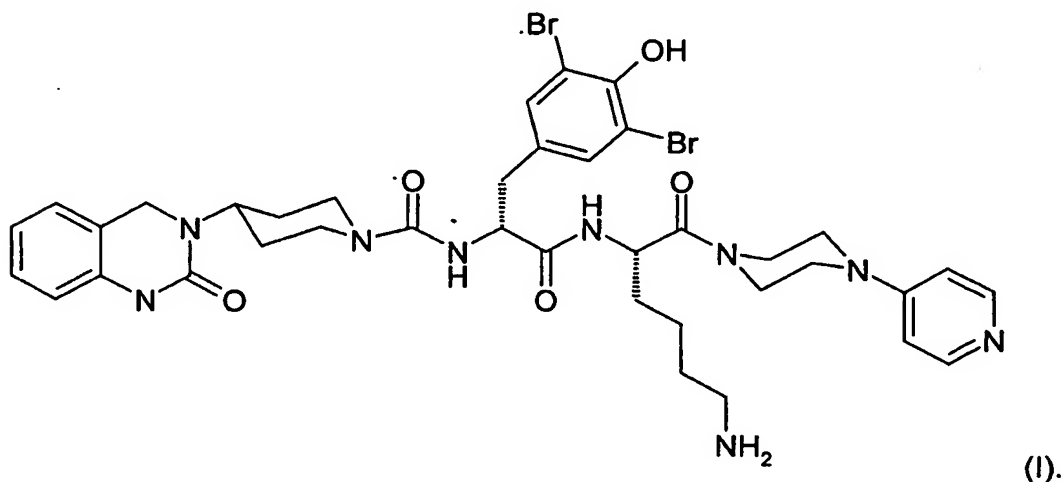
10

**Kurzbeschreibung der Abbildungen**

15 Figuren 1 bis 4 zeigen rasterelektronische Aufnahmen von Mikropartikeln, welche aus einigen der oben genannten Beispiele nach dem erfindungsgemäßen Verfahren aus einer wässrigen Sprühlösung hergestellt wurden.

## Patentansprüche

1. Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin  
5 [BIBN4096] der Formel



2. Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat, -Hydroxysuccinat und -*p*-Toluolsulfonat.

3. Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat und Hydrobromid.

4. 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin Hydrochlorid.

5. Verfahren zur Herstellung der Säureadditionssalze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser und einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, gelöst wird,

5

(b) die so hergestellte Lösung mit einem Überschuss der Säure, bevorzugt mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der Säure, versetzt wird und

(c) das Lösungsmittel entfernt wird.

10

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel bei vermindertem Druck oder mittels Sprühtrocknung entfernt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel mittels Sprühtrocknung entfernt wird.

15

8. Verwendung eines Säureadditionssalzes von BIBN4096 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Pulverinhalativums zur Behandlung von Migräne.

20

9. Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums, umfassend die Schritte

(a) Lösen des nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7 hergestellten Salzes oder

25

Lösen des Wirkstoffs BIBN4096 in einem wässrigen System, enthaltend entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge einen Überschuss, bevorzugt 0.9 bis 1.1 Äquivalente, einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, wobei der Wirkstoff in das entsprechende Salz übergeführt wird,

30

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert  $X_{50}$  von 1.5 bis 30  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1.5 bis 20  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1.5 bis 8

$\mu\text{m}$ , und  $Q_{(5,8)}$  zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 50% und 100% erzielt wird,

(c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:

- einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100 °C bis 350 °C, bevorzugt zwischen 120 °C und 250 °C und besonders bevorzugt zwischen 130 °C und 200 °C,

- einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40 °C bis 120 °C,

- einem Volumenstrom des Sprühgases von 1 Nm<sup>3</sup>/h bis 15 Nm<sup>3</sup>/h und

- einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 1500 Nm<sup>3</sup>/h, bevorzugt von 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 150 Nm<sup>3</sup>/h, und

(d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprühtrocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 0.5 bis 25 Gew.-% aufweist.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprühtrocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 1 bis 20 Gew.-% aufweist.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprühtrocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 2 bis 10 Gew.-% aufweist.

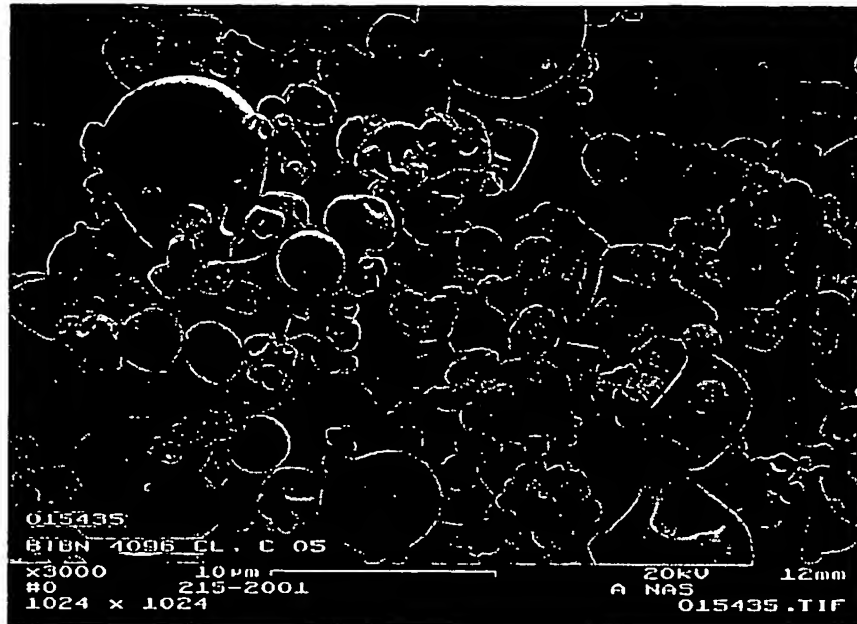
13. Pulverinhalativum, enthaltend ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in Form von sphärisch nanostrukturierten Partikeln, dadurch gekennzeichnet, dass

- 5 (a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen  $1 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $20 \text{ m}^2/\text{g}$  aufweisen,
- (b) der Kennwert  $Q_{(5.8)}$  zwischen 50% und 100% und
- 10 (c) der Parameter  $X_{50}$  zwischen  $1 \mu\text{m}$  und  $6 \mu\text{m}$  liegt.

14. Pulverinhalativum gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen  $1 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $10 \text{ m}^2/\text{g}$  aufweisen.

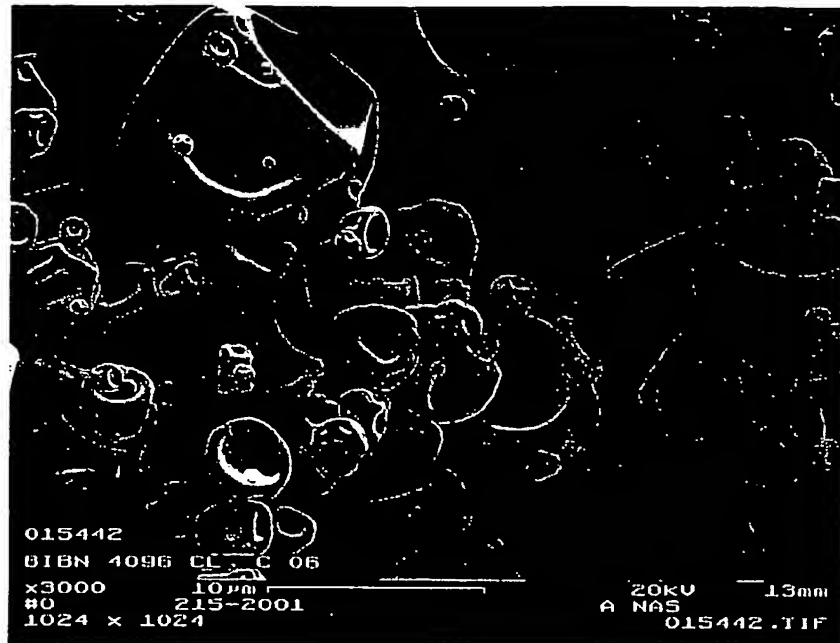
- 15 15. Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 13 bis 14, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12.

Figur 1: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung; Beispiel 1).

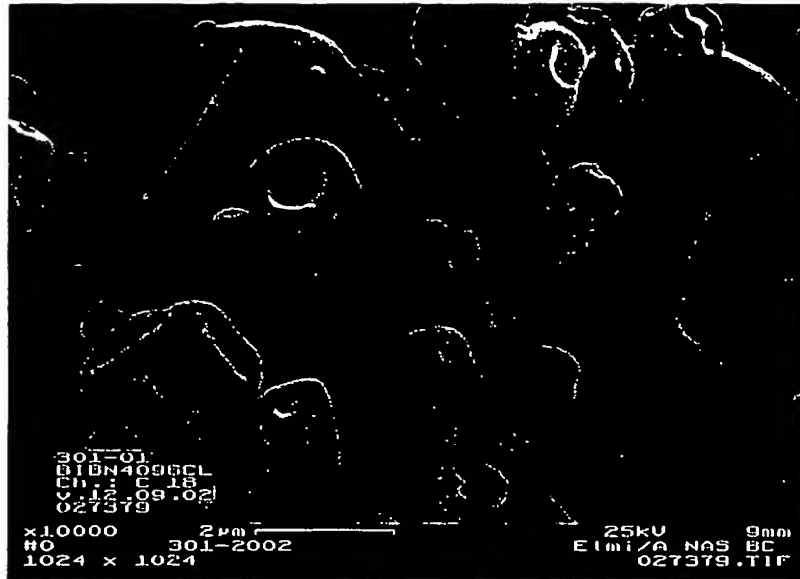




**Figur 2:** Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung, Beispiel 2).



**Figur 3:** Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung, Beispiel 3).



Figur 4: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wäßrige Sprühlösung, Beispiel 4).

5



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/065 A61K38/05 A61K9/12 C07D401/14 C07D401/239  
C07D401/213 C07D401/211 A61K31/517 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ; ENTZERO TH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19) Formel 154; Seiten 1, 172, 173, 175, 176, Beispiel IV	1-4, 8, 13-15
Y		5-7
X	WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI () 15 February 2001 (2001-02-15) Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5	1-4, 13-15
Y		5-7
Y	US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2-3; example 1	5-7
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 July 2003

Date of mailing of the International search report

08/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmidt, Harald

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DOODS H ET AL: "Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 129, no. 3, 2000, pages 420-423, XP000992559 ISSN: 0007-1188 the whole document -----	
A	WO 01 32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ;LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI C) 10 May 2001 (2001-05-10) page 9; examples 2-8 -----	
A	WO 00 24362 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 4 May 2000 (2000-05-04) page 7 -page 8; claims 1,19 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/01482

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811128	A	19-03-1998	DE 19636623 A1	12-03-1998
			DE 19720011 A1	19-11-1998
			AU 721035 B2	22-06-2000
			AU 4119697 A	02-04-1998
			BG 103250 A	31-05-2000
			BR 9712023 A	31-08-1999
			CN 1230196 A	29-09-1999
			CZ 9900823 A3	16-06-1999
			EE 9900115 A	15-10-1999
			WO 9811128 A1	19-03-1998
			EP 0927192 A1	07-07-1999
			HR 970481 A1	31-08-1998
			JP 2000505100 T	25-04-2000
			NO 991130 A	05-05-1999
			NZ 334543 A	23-06-2000
			PL 331989 A1	16-08-1999
			SK 29799 A3	13-03-2000
			TR 9900537 T2	21-07-1999
			TW 477792 B	01-03-2002
			TW 498076 B	11-08-2002
			US 6344449 B1	05-02-2002
			US 2001036946 A1	01-11-2001
			ZA 9708083 A	17-12-1999
			HU 9904501 A2	28-04-2000
			KR 2000044040 A	15-07-2000
WO 0110425	A	15-02-2001	DE 19937304 A1	15-03-2001
			AU 6992800 A	05-03-2001
			BG 106391 A	30-09-2002
			BR 0013009 A	30-04-2002
			CA 2378428 A1	15-02-2001
			CN 1370069 T	18-09-2002
			CZ 20020497 A3	12-06-2002
			EE 200200061 A	15-04-2003
			WO 0110425 A2	15-02-2001
			EP 1207884 A2	29-05-2002
			HU 0202397 A2	28-10-2002
			JP 2003506403 T	18-02-2003
			NO 20020605 A	07-02-2002
			SK 1972002 A3	04-06-2002
			TR 200200359 T2	21-05-2002
			US 6521609 B1	18-02-2003
US 6165506	A	26-12-2000	AT 219932 T	15-07-2002
			AU 5677099 A	27-03-2000
			CA 2342309 A1	16-03-2000
			DE 69902046 D1	08-08-2002
			DE 69902046 T2	27-02-2003
			EP 1109536 A1	27-06-2001
			JP 2002524413 T	06-08-2002
			WO 0013672 A1	16-03-2000
WO 0132144	A	10-05-2001	AU 4235300 A	14-05-2001
			CA 2389219 A1	10-05-2001
			CN 1384733 T	11-12-2002
			EP 1223915 A1	24-07-2002
			JP 2003513031 T	08-04-2003
			NO 20021800 A	24-06-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132144	A	WO 0132144 A1	10-05-2001
		US 6518239 B1	11-02-2003
WO 0024362	A	04-05-2000	
		US 6509005 B1	21-01-2003
		AU 2143000 A	15-05-2000
		BR 9915095 A	15-01-2002
		CA 2344637 A1	04-05-2000
		CN 1324236 T	28-11-2001
		EP 1124551 A2	22-08-2001
		JP 2002528399 T	03-09-2002
		WO 0024362 A2	04-05-2000
		US 2002031480 A1	14-03-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/065 A61K38/05 A61K9/12 C07D401/14 C07D401/239  
C07D401/213 C07D401/211 A61K31/517 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ; ENTZERO TH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19. März 1998 (1998-03-19)	1-4, 8, 13-15
Y	Formel 154; Seiten 1, 172, 173, 175, 176, Beispiel IV	5-7
X	WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI ( ) 15. Februar 2001 (2001-02-15)	1-4, 13-15
Y	Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5	5-7
Y	US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26. Dezember 2000 (2000-12-26) Spalte 2-3; Beispiel 1	5-7
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*A\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

25. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmidt, Harald



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DOODS H ET AL: "Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, Bd. 129, Nr. 3, 2000, Seiten 420-423, XP000992559 ISSN: 0007-1188 das ganze Dokument	
A	WO 01 32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ;LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI C) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Seite 9; Beispiele 2-8	
A	WO 00 24362 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 4. Mai 2000 (2000-05-04) Seite 7 -Seite 8; Ansprüche 1,19	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811128 A	19-03-1998	DE 19636623 A1	12-03-1998
		DE 19720011 A1	19-11-1998
		AU 721035 B2	22-06-2000
		AU 4119697 A	02-04-1998
		BG 103250 A	31-05-2000
		BR 9712023 A	31-08-1999
		CN 1230196 A	29-09-1999
		CZ 9900823 A3	16-06-1999
		EE 9900115 A	15-10-1999
		WO 9811128 A1	19-03-1998
		EP 0927192 A1	07-07-1999
		HR 970481 A1	31-08-1998
		JP 2000505100 T	25-04-2000
		NO 991130 A	05-05-1999
		NZ 334543 A	23-06-2000
		PL 331989 A1	16-08-1999
		SK 29799 A3	13-03-2000
		TR 9900537 T2	21-07-1999
		TW 477792 B	01-03-2002
		TW 498076 B	11-08-2002
		US 6344449 B1	05-02-2002
		US 2001036946 A1	01-11-2001
		ZA 9708083 A	17-12-1999
		HU 9904501 A2	28-04-2000
		KR 2000044040 A	15-07-2000
WO 0110425 A	15-02-2001	DE 19937304 A1	15-03-2001
		AU 6992800 A	05-03-2001
		BG 106391 A	30-09-2002
		BR 0013009 A	30-04-2002
		CA 2378428 A1	15-02-2001
		CN 1370069 T	18-09-2002
		CZ 20020497 A3	12-06-2002
		EE 200200061 A	15-04-2003
		WO 0110425 A2	15-02-2001
		EP 1207884 A2	29-05-2002
		HU 0202397 A2	28-10-2002
		JP 2003506403 T	18-02-2003
		NO 20020605 A	07-02-2002
		SK 1972002 A3	04-06-2002
		TR 200200359 T2	21-05-2002
		US 6521609 B1	18-02-2003
US 6165506 A	26-12-2000	AT 219932 T	15-07-2002
		AU 5677099 A	27-03-2000
		CA 2342309 A1	16-03-2000
		DE 69902046 D1	08-08-2002
		DE 69902046 T2	27-02-2003
		EP 1109536 A1	27-06-2001
		JP 2002524413 T	06-08-2002
		WO 0013672 A1	16-03-2000
WO 0132144 A	10-05-2001	AU 4235300 A	14-05-2001
		CA 2389219 A1	10-05-2001
		CN 1384733 T	11-12-2002
		EP 1223915 A1	24-07-2002
		JP 2003513031 T	08-04-2003
		NO 20021800 A	24-06-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0132144	A		WO	0132144 A1	10-05-2001
			US	6518239 B1	11-02-2003
WO 0024362	A	04-05-2000	US	6509005 B1	21-01-2003
			AU	2143000 A	15-05-2000
			BR	9915095 A	15-01-2002
			CA	2344637 A1	04-05-2000
			CN	1324236 T	28-11-2001
			EP	1124551 A2	22-08-2001
			JP	2002528399 T	03-09-2002
			WO	0024362 A2	04-05-2000
			US	2002031480 A1	14-03-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**